



POLICY BRIEF

Revisión de medicamentos antimaláricos disponibles para tratar la malaria por *P. falciparum* en la región de Amazonas

Antecedentes

La malaria constituye una seria amenaza a la salud pública en las Américas. En 2010, países de las Américas reportaron unos 675.000 casos de malaria, aún después de haber registrado una reducción del 43 por ciento en el transcurso de la década anterior (WHO 2011). En 2002, se formó la Iniciativa para el Control de la Malaria en la Cuenca del Amazonas (AMI, por su sigla en inglés) con el propósito de tratar asuntos relacionados con la malaria en la región. Management Sciences for Health, a través de diversos proyectos financiados por la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional, ha ayudado a los países con la gestión del suministro de medicamentos a través de iniciativas relacionadas con la selección, adquisición y utilización.

Desde el lanzamiento de AMI, se han efectuado muchos cambios en los esquemas usados para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum* debido a la resistencia del parásito a la cloroquina y la sulfadoxina-pirimetamina. A mediados de la década de 2000, todos los países de Sudamérica hicieron cambios en sus guías de tratamiento estándar de modo de incluir tratamiento combinado con artemisinina (TCA); desde entonces, algunos países han añadido la primaquina al esquema de tratamiento recomendado. Los esquemas de tratamiento actuales incluyen artesunato + mefloquina (AS+MQ) y arteméter-lumefantrina (AL), con o sin primaquina (Carter 2012). Perú emplea una combinación de artesunato con mefloquina en formulaciones para tratamiento monoterapéutico, mientras que Bolivia y Brasil utilizan estos medicamentos en una combinación de dosis fija. Brasil, Colombia, Ecuador, Guyana y Surinam usan AL en una combinación de dosis fija.¹

Los casos de malaria han ido en disminución en casi todos los países de las Américas en el decenio recién pasado, con la excepción de República Dominicana, Haití y Venezuela. El número de casos bajó en más del 90 por ciento en algunos países participantes en AMI, mientras que las reducciones reportadas por otros no alcanzaron esa cifra. Esta reducción en las tasas de incidencia creó problemas con el suministro de antimaláricos en diversos países –ya se trate del exceso de medicamentos en existencia o el desabastecimiento total. Si bien la redistribución de medicamentos dentro de la región, combinada con la consolidación de las adquisiciones, alivió parcialmente los problemas relacionados con las existencias, los diferentes esquemas de tratamiento usados por los países limitan la eficacia de estas iniciativas. Este resumen presenta una revisión de los dos esquemas de tratamiento actualmente en uso en países de Sudamérica para tratar la malaria por *P. falciparum*, para que cada país pueda tomar decisiones relativas a protocolos de tratamiento futuros.

¹ Arteméter-lumefantrina (AL) 1.7/12 mg/kg de peso corporal, dos dosis/día por tres días; artesunato-mefloquina (AS+MQ) 2-10 mg/kg; artesunato una sola dosis por tres días, y 25 mg/kg: mefloquina dividida entre dos o tres días.



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE

SIAPS
Systems for Improved Access
to Pharmaceuticals and Services

Resumen de los tratamientos combinados con artemisinina

Tanto los países como las regiones aplican diversos criterios para determinar cuáles medicamentos antimaláricos deben incluirse en el tratamiento estándar. Las directrices actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan que los casos de *P. falciparum* sean tratados con TCA, excepto en el caso de mujeres en el primer trimestre del embarazo (WHO 2010c). Puede añadirse la primaquina a los esquemas de tratamiento en aquellos países que se encuentren en las fases de preeliminación o eliminación de la enfermedad. El principal factor usado por la OMS para definir su política es la eficacia terapéutica del medicamento (WHO 2010c). Otros criterios importantes utilizados para determinar los mejores antimaláricos a usar en un país determinado incluyen su efecto en el desarrollo de resistencia debido a presiones de selección, el costo del medicamento, la capacidad de fabricar tabletas coformuladas (Nosten y Brasseur 2002), y la disponibilidad de fabricantes nacionales e internacionales del medicamento.

Farmacocinética

Los TCA combinan un derivado de la artemisinina de acción rápida con una medicina de acción más prolongada. Los países de Sudamérica actualmente usan ya sea el arteméter o el artesunato en una terapia combinada (WHO 2011). Los derivados se sintetizan a partir de la artemisinina porque la molécula es virtualmente insoluble en agua o líquidos pero sí es soluble en alcohol etílico. Debido a su absorción lenta en el cuerpo, no constituye la forma ideal de administrar la medicina. El arteméter es un metil-éter de la artemisinina y es soluble en líquidos (Onori y Majori 1989). Artesunato es una sal de succinato sódico de la artemisinina y es soluble en agua (Onori y Majori 1989). El cuerpo metaboliza el artesunato y el arteméter, transformándolos en dihidroartemisinina, que es el principal metabolito activo que mata al parásito plasmodio (Davis, Karunajeewa, e Ilett 2005). El cuerpo absorbe estos tres metabolitos con más facilidad que en el caso de la artemisinina. El artesunato se absorbe más rápidamente en el torrente sanguíneo después de su administración oral porque es soluble en agua y su media vida de eliminación es más rápida. La alimentación puede afectar la absorción del arteméter porque es soluble en grasa. Al parecer, esta medicina se absorbe más rápidamente cuando se toma con alimentos con un alto contenido de grasa (Davis, Karunajeewa, e Ilett 2005). La Tabla 1 presenta un resumen del tiempo requerido para alcanzar la concentración sanguínea máxima, así como la media vida de los medicamentos usados por los países AMI para tratar la malaria por *P. falciparum*.

Tabla 1: Tiempo para alcanzar la concentración sanguínea máxima y media vida de los medicamentos antimaláricos usados para tratar el *P. falciparum*

Medicamento	Tiempo para alcanzar la concentración máxima (horas) y (C_{max})	Media vida de eliminación
Artesunato	1 ^a	< 1 hora (conversión en dihidroartemisinina) ^{a,d,e}
Arteméter	2 ^b	3 a 7 horas (conversión en dihidroartemisinina) ^{a,d,e}
Dihidroartemisinina	2 ^a	45 minutos ^{a,d,e}
Mefloquina	0.36-2.0 ^c	13 a 24 días ^{a,d,e}
Lumefantrina	> 2 ^d	4 a 5 días ^{a,b,e}

a. Miller et al. 2009.

b. Djimdé y Lefèvre 2009.

c. Onori y Majori 1989.

d. Aweeka y German 2008.

e. Eastman y Fidock 2009.



El índice de recrudescencia es alto cuando se toma únicamente una artemisinina, debido a su media vida corta (Onori y Majori 1989). Por lo tanto, para que sean eficaces, las artemisininas deben combinarse con un medicamento que tenga una media vida más larga (Davis, Karunajeewa, e Ilett 2005). Estudios realizados en las Américas no han revelado ninguna diferencia entre la eficacia de AS+MQ y la de AL (WHO 2010a). De modo interesante, sin embargo, un estudio realizado en Asia que comparó AS+MQ en dosis fija con los medicamentos individuales reveló que la absorción de MQ fue mayor en un 40 por ciento cuando los pacientes tomaban la combinación en dosis fija (Ashley et al. 2006).

Eficacia de los tratamientos

La eficacia de un medicamento está relacionada con la resistencia o tolerancia que un parásito desarrolla a ese medicamento. La resistencia se da en dos fases: en la primera fase ocurre una mutación genética que produce un parásito mutante resistente. En la segunda se requiere un medio que propicie que el parásito resistente adquiera una ventaja de adaptabilidad sobre el parásito no resistente. Como resultado, los parásitos resistentes se reproducen más rápidamente que los no resistentes, creando una población de parásitos que ya no es sensible al medicamento antimalárico (WHO 2010a). Son varios los factores ambientales que permiten que los parásitos resistentes adquieran una ventaja sobre los no resistentes, entre ellos el número de parásitos expuestos a un medicamento, la concentración del medicamento en el cuerpo, la farmacocinética y farmacodinámica del medicamento, el grado de resistencia conferido por una mutación, el grado de inmunidad del huésped y la exposición del parásito a otros medicamentos a los cuales no haya desarrollado una resistencia (Nosten y Brasseur 2002).

Los esquemas de tratamiento de la malaria aprobados por la OMS han demostrado ser altamente eficaces en el tratamiento de todos los casos de malaria en las Américas (WHO 2010a). Las directrices de la OMS estipulan que los países deben considerar modificar sus esquemas de tratamiento actuales si estudios sobre la resistencia realizados a nivel local revelan una tasa de fracaso del tratamiento mayor del 10 por ciento. Se han realizado varios estudios sobre la eficacia en las Américas durante los últimos 10 años. Por ejemplo, nueve estudios sobre la eficacia de AL realizados entre 2004 y 2008 en cinco países revelaron tasas de fracaso del tratamiento de entre 0,0 y 4,7 por ciento, y en cinco de los estudios no se observó ningún fracaso del tratamiento (WHO 2010a).

Tal como se indicó anteriormente, AL se absorbe mejor cuando se toma con alimentos con un alto contenido graso, aunque estudios dirigidos a evaluar la diferencia en las tasas de curación con alimentos con alto y bajo contenido graso no han revelado diferencia alguna. Estos estudios fueron llevados a cabo en África y Asia, donde las dietas son bajas en grasas (en ambos continentes), y la resistencia a los TCA es alta (Asia) (Djimé y Lefèvre 2009). Por lo tanto, aparentemente la alimentación no ejerce ningún efecto sobre la eficacia de AL.

Once estudios de AS+MQ fueron realizados en países del Amazonas entre 2002 y 2008. De estos estudios, ocho no revelaron ningún fracaso del tratamiento, y el rango de fracaso del tratamiento en todos los estudios fue entre 0.0 y 5.8 por ciento (WHO 2010a). Los estudios no revelaron ninguna diferencia en los resultados del tratamiento con la combinación de dosis fija y las formas separadas de AS y MQ.

En conjunto, los estudios sobre la eficacia realizados en Sudamérica no han mostrado diferencias en la eficacia de los tratamientos antimaláricos actualmente en uso en el continente.

Costo

El costo de un curso de terapia se presenta en la Tabla 2. AL es la más barata de las dos opciones medicamentosas actualmente en uso en Sudamérica.

Tabla 2. Costo del tratamiento de la malaria por *P. falciparum* en un adulto

Medicamento	Potencia	Dosis	Precio ofrecido a la OPS ^a (USD)	Guía Internacional de Indicadores de Precios de Medicamentos ^b (USD)
Arteméter-lumefantrina	20 mg + 120 mg	24 tabletas (15)	1.47	1.40
Artesunato + mefloquina	100 mg + 250 mg	6 tabletas AS + 6 tabletas MF ^c	No aplica	3.85

USD = dólares de los Estados Unidos.

a. Resultados de la solicitud de cotizaciones emitida por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2012.

b. MSH 2011.

c. WHO 2010b.

Fabricantes

La OMS ha precalificado a cuatro fabricantes de AL. Uno de ellos produce AS+MQ en una presentación coformulada, la cual actualmente se encuentra en la fase de registro sanitario de productos en la OMS y en los diversos países, un proceso que puede tardar entre seis meses y dos años (Medicines for Malaria Venture 2012). El fabricante de AS+MQ ha donado medicinas a países sudamericanos, pero estos no pueden comprar la medicina sin la aprobación de la OMS. Actualmente resulta más fácil comprar AL, debido a la mayor disponibilidad de fuentes en el mercado.

Conclusión

AL y AS+MQ son eficaces para tratar *P. falciparum*, lo que hace que ambas sean buenas alternativas de tratamiento en países de Sudamérica. Debido a que AL es considerablemente más barato que AS+MQ, constituye la mejor opción en términos de ahorro en los costos. También debería de ser más fácil para los países sudamericanos adquirir AL debido a la existencia de los cuatro fabricantes que han sido precalificados por la OMS. Por lo tanto, Bolivia, Brasil y Perú, que aún usan AS+MQ, deberían considerar cambiar a AL por ser este el tratamiento recomendado para la malaria por *P. falciparum* no complicada. Como beneficio adicional, todos los países de Sudamérica luego tendrían en común el mismo esquema de tratamiento, lo cual facilitaría el intercambio y la donación de medicamentos a través de la región. Aquellos países en la región que actualmente usan AS+MQ o bien compran estos medicamentos por separado o dependen de donaciones de los mismos. Estas prácticas no son sostenibles a largo plazo porque el artesunato no está fácilmente disponible como monoterapia y no es fácil prever la disponibilidad de donaciones.

Referencias

Ashley, E. A., K. Stepniewska, N. Lindegårdh, et al. 2006. Assessment of a new regimen of mefloquine used in combination treatment of uncomplicated malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50(7):2281–5.

Aweeka, F., y P. German. 2008. Clinical pharmacology of artemisinin-based combination therapies. *Clinical Pharmacokinetics* 47(2):91–102.



- Carter, K. 2012. *Malaria en Las Américas*. Pan American Health Organization presentation at the AMI/RAVREDA meeting, March 19, Antigua, Guatemala.
- Davis, T., A. Karunajeewa, y K. Ilett. 2005. Artemisinin-based combination therapies for uncomplicated malaria. *Medical Journal of Australia* 182(4):181–5.
- Djimdé, A., y G. Lefèvre. 2009. Understanding the pharmacokinetics of Coartem. *Malaria Journal* 8(Suppl. 1):S4.
- Eastman, R., y D. Fidock. 2009. Artemisinin-based combination therapies: a vital tool in the efforts to eliminate malaria. *Nature Reviews Microbiology* 7:864–74.
- Management Sciences for Health (MSH). 2011. *Guía Internacional de Indicadores de Precios de Medicamentos*.
<http://erc.msh.org/mainpage.cfm?file=1.0.htm&module=Dmp&language=spanish>.
 (accessed May 25, 2012).
- Medicines for Malaria Venture. 2012. “Global Malaria Portfolio.”
<http://www.mmv.org/research-development/science-portfolio> (accessed June 22, 2012).
- Miller, A. K., N. Bandyopadhyay, D. G. Wootton, et al. 2009. Pharmacokinetics of chlorproguanil, dapsone, artesunato and their major metabolites in patients during treatment of acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology* 65(10):977–87.
- Nosten, F., y P. Brasseur. 2002. Combination therapy for malaria: the way forward? *Drugs* 62(9):1315–29.
- Onori, E., y G. Majori. 1989. Recent acquisitions on chemotherapy and chemoprophylaxis of malaria. *Annali Dell’istituto Superiore de Sanità* 25(4):659–74.
- WHO (World Health Organization). 2010a. *Global Report on Antimalarial Drug Efficacy and Drug Resistance: 2000–2010*. Geneva: WHO.
- . 2010b. *Good Procurement Practices for Artemisinin-Based Antimalarial Medicines*. Geneva: WHO.
- . 2010c. *Guidelines for the Treatment of Malaria*. 2nd ed. Geneva: WHO.
<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>
 (accessed May 20, 2012).
- . 2011. *World Malaria Report: 2011*. Geneva: WHO Press.
http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/en/ (accessed May 18, 2012).